

INHALT

MARBURG

1968

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

**Über die Beeinflussung
der Hexobarbitalnarkose durch einige
ältere und neuere Sedativa**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung
des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**

Vorgelegt von
Ute|Eicher, geb. Laepple
aus Kaiserslautern

Marburg/Lahn 1968

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. W. Schmid

**Über die Beeinflussung
der Hexobarbitalnarkose durch einige
ältere und neuere Sedativa**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung
des Doktorgrades der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Ute Eicher, geb. Laepple
aus Kaiserslautern

Marburg/Lahn 1968

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 8.8. 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.R. Siegert

Referent: Prof. Dr. W. Schmid

Correferent: Prof. Dr. Dr. H. Heuser

	<u>Einleitung</u>	Seite 1
I	<u>Methodik</u>	4
	A. Tiermaterial	
	B. Behandlung der Tiere	
	1. Verabreichung der Substanzen	
	2. Beurteilung der Hexobarbitalwirkung	
	a) Chlorpromazin und Hexobarbital	
	b) Chlorpromazin und Halothan	
	c) Diazepam und Hexobarbital	
	d) Diazepam und Halothan	
	e) Mogadan ^R und Hexobarbital	
	f) Alkohol und Hexobarbital	
	g) Bromnatrium und Hexobarbital	
	h) Baldrian - Dispert und Hexobarbital	
	i) TK I und Hexobarbital	
II	<u>Statistische Auswertung der Ergebnisse</u>	8
IV	<u>Versuchsergebnisse</u>	9
	1. Chlorpromazin und Hexobarbital	
	2. Chlorpromazin und Halothan	
	3. Diazepam und Hexobarbital	
	4. Diazepam und Halothan	
	5. Mogadan ^R und Hexobarbital	
	6. Alkohol und Hexobarbital	
	7. Bromnatrium und Hexobarbital	
	8. Baldrian - Dispert und Hexobarbital	
	9. TK I und Hexobarbital	
	10. Weitere pharmakologischen Eigenschaften von TK I	
	<u>Diskussion</u>	18
I	<u>Zusammenfassung</u>	20
II	<u>Tabellenanhang</u>	21
III	<u>Literaturverzeichnis</u>	

I EINLEITUNG

In der Narkosetechnik werden zur Vorbereitung der Narkose seit Beginn dieses Jahrhunderts zentral sedierend wirkende Mittel verwendet, die selbst keine Narkotika im pharmakologischen Sinne sind. Bei der Anwendung solcher sedierender Einzelsubstanzen oder Gemische fand man, daß eine Einsparung an Narkotika möglich ist. Als Beispiel seien das Morphin - Scopolamingerisch (1) oder das Scophedal (Scopolamin - Ephedrin - Eukodal) angeführt.

Vor etwa 20 Jahren fand die Narkosevorbereitung eine erhebliche Erweiterung durch die Entdeckung, daß die heute zu den Psychopharmaka gerechneten Substanzen aus der Phenothiazinreihe ebenfalls gut brauchbar sind. In diesem Zusammenhang sind die Bemühungen der französischen Forscher LABORIT, HUGUENARD und BÉNITTE (2) zu erwähnen, durch Herbeiführen der künstlichen Hibernisation ("vita minima") Narkosemittel einzusparen. Auf Grund ihrer Erfahrungen im Indochinakrieg hatten sie die lytische Mischung eingeführt, die sich rasch einen festen Platz in der Narkosevorbereitung erworben hat. Sie enthält außer Dolantin zwei Phenothiazinabkömmlinge: Megaphen und Atosil. Die Einsparung an Narkotika war so augenfällig, daß man sogar von einer potenzierten Narkose sprach.

Auch auf einem anderen Gebiet, der Verkehrsmedizin, besteht erhebliches praktisches und theoretisches Interesse an einer Kombinationswirkung von Sedativa, zu denen die meisten Antihi-staminika zu zählen sind, mit dem Narkotikum Athylalkohol. Hierbei kommt es zu unerwünschten Nebenwirkungen, welche von DOENICKE und SOEHRING beschrieben wurden: Verkehrsuntüchtigkeit t einerseits bei mäßigem Alkoholgenusse nach vorheriger Gabe von Barbituraten (3), andererseits herabgesetzte Wirkung der Evipannarkose nach vorherigem starken Alkoholgenusse (4).

Auf dem Pharmakologenkongreß 1953 in Bonn mit dem Thema: "Neue Wege zur Dämpfung von Stoffwechsel und Nervensystem" bezeichnete WEESE in seiner Einführungsrede das Megaphen vor allen anderen Substanzen als die bisher optimale Verbindung, um Narkosemittel einzusparen. (5)

Eine andere französische Forschergruppe (6) (COURVOISIER, FURNEL, DUCROT, KOLSKY und KORTSCHET 1953) hat an Mäusen nach-

gewiesen, daß Megaphen die analgetische Wirkung von Dolantin und Morphin erhöht. ZIPF und AISTAEDTER (7) kamen 1954 zu dem gleichen Ergebnis.

WIRTH (8) hat diese Versuche erweitert. Er hat Ratten und Meerschweinchen Morphin, Dolantin und das morphinähnliche Cetarin in Kombination mit Megaphen injiziert und konnte die Ergebnisse bestätigen.

Diese praktischen Erfahrungen haben auch das Interesse der Pharmakologen an der Wirkung von Medikamentenkombinationen neu belebt. In Tierversuchen, bei denen Evipan mit verschiedenen Sedativa kombiniert wurde, fand man, daß je nach Art der Medikamente mit einem additiven, synergistischen, aber auch antagonistischen Verhalten zu rechnen war, ja daß die gleichen zur Kombination verwendeten Mittel unterschiedliche Ergebnisse brachten. So schreibt ZIPF, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Megaphen und Evipan die hypnotische Grenzlinie (nach dem graphischen Verfahren von LOEWE) im Felde des Antagonismus verlaufe, bei Vorausinjektion von Megaphen (10 Min. vorher) jedoch im Felde des Synergismus (9). DIETMANN (10) bestätigte ZIPFs Ergebnisse.

1958 schrieb REMMER (11) über "Die Verstärkung von Evipan und Methyldiaminoantipyrin unter dem Einfluß von Luminal" zu dem gleichen Thema. Bei ihm lagen zwischen der Prämedikation und der zweiten Arzneimitteldosis 24 Std. und mehr. Dabei kam er zu dem Ergebnis, daß die Evipannarkose durch die Kombination mit Barbituraten verkürzt werde.

RÜMKE und BOUT (12) stellten bei ihren Versuchen 1960 fest, daß einige Pharmaka, wenn sie eine oder eineinhalb Stunden vorher gegeben werden, die Dauer der Hexobarbitalnarkose verlängern, wenn sie aber 24 - 96 Stunden vorher verabreicht werden, die Dauer der Narkose verkürzen. Sie forderten deshalb, man solle immer die Länge des Intervalls zwischen Vorbehandlung und der Behandlung mit dem zweiten Pharmakon berücksichtigen. Sie hatten unter anderem Versuche mit Hydroxyzin, Chlorpromazin, Promazin, Luminal, Urethan und Reserpin durchgeführt.

Dieser kurze Überblick zeigt, wie vielfältig die Kombinationsmöglichkeiten sind und wie sehr man auf die zeitliche Reihen-

folge und die zeitlichen Abstände achten muß.

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich nach unseren heutigen Kenntnissen weithin erklären.

Durch weitere Untersuchungen von REMMER (13) wurde festgestellt, daß viele der untersuchten Verbindungen Fermente der Lebermikrosomen aktivieren, die allgemein den Arzneimittelabbau bewerkstelligen.

Dieser Effekt wird gewöhnlich erst mehrere Stunden nach der Injektion bemerkt. Neben aktivierenden gibt es auch hemmende Substanzen, zu denen die Reihe der Phenothiazinderivate (z.B. Chlorpromazin) gehört.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, eine Reihe altbekannter Sedativa auf ihre Kombinationswirkung mit dem Narkotikum Hexobarbital zu prüfen und dieses mit den Substanzen zu vergleichen, welche nach LABORIT zu den narkosepotenzierenden gehören. Weiterhin sollte die Frage geprüft werden, ob ein Sedativum prinzipiell zu einer Veränderung, d.h. Verlängerung, der Evipannarkose führt und ob auf diese Weise ein Test für diese Substanzgruppe zu erhalten ist.

II METHODIK

A. Tiermaterial

Zu den Versuchen wurden 492 männliche Albinomäuse des Rein-
zuchtstammes NMRI der Versuchstieranstalt S.Ivanovas, Kisslegg/
Allg. herangezogen. Alle Tiere befanden sich in einem guten
Allgemeinzustand und waren frei von ansteckenden Krankheiten.

Die Haltung der Tiere erfolgte im Tageslichtstall bei 24 - 27°C
Raumtemperatur in Zinkblechkäfigen mit Altrominstreu, Trocken-
futter der Firma Intermast (Sniff) und Wasser aus Saugflaschen
ad libitum. Die Tiere waren im Alter von 4 - 6 Wochen und hat-
ten ein Körpergewicht von 25 - 35 g.

Da die Dauer der Hexobarbitalnarkose von Tag zu Tag erheblich
schwankte, wurden täglich, parallel zu den Versuchsserien,
Kontrollgruppen, welche mit Hexobarbital allein behandelt waren,
denselben Versuchsbedingungen ausgesetzt wie die Gruppen der mit
den zu untersuchenden Pharmaka vorbehandelten Tiere.

Eine Gruppe umfasste gewöhnlich 4 - 6 Tiere, nur ein Versuch
10 Tiere.

B. Behandlung der Tiere

1. Verabreichung der Substanzen. (Tab.1a)

Wo es möglich war, wurde das erste Medikament dem täglichen
Trinkwasser zugesetzt. War dies nicht möglich, so erfolgte die
Medikation der Substanzen in öliger oder wässriger Lösung per-
oral mit der Schlundsonde oder als Injektion subcutan bzw.
intraperitoneal.

Im einzelnen waren es folgende Pharmaka:

Megaphen	sc. 0,25 mg/kg - 10 mg/kg	wässrige Lösung
Valium	po. 0,1 " - 1 "	1,5% Stärke- "
Mogadan	po. 0,05 " - 1 "	"
Alkohol	po. 1 g/kg - 3 g/kg	wässrige Lösung
Brom	Trinkwasser 170 mg/kg - 830 mg/kg	"
Baldrian-Dispert	po. 20 g/kg +	"
TK I	öl. Lösung po. 1 g/kg	ölige Lösung
TK I	Trinkwasser 17 mg/kg - 33 mg/kg	wässrige Lösung

Das Hexobarbital (Evipan - Na^R)^x wurde 30 Min. nach der Vor-medikation ip. injiziert und zwar 0,1 g/kg bzw. 0,15 g/kg. Wurde die erste Substanz mit dem Trinkwasser verabreicht, so erfolgte die Evipannarkose u.U. in mehrtägigen Abständen. Diese sind den Tabellen zu entnehmen.

Einige Tiere, welche mit Chlorpromazin (Megaphen^R) bzw. Diazepam (Valium^R) vorbehandelt waren, erhielten ein Halothan - Sauerstoffgemisch 30 Min. nach der Prämedikation. Zu diesem Zweck wurden die Tiere (jeweils 6 Versuchstiere und 6 Kontrollen) auf das Drahtnetz eines Exsikkators gesetzt und dieser luftdicht abgeschlossen. Danach wurde das Halothan - Sauerstoffgemisch von 0,5% bzw. 1% für 1 Stunde durchgeleitet. Die Narkose wurde mit dem Vapor - Gerät (Fa. Draeger - Einbeck) dosiert.

2. Beurteilung der Hexobarbitalwirkung.

Als Maßstab diente die "Schlafzeit" vom Verbleiben in der Seitenlage, die ungefähr 3 - 4 Min. nach der Hexobarbital - Injektion eintrat, bis zum Zeitpunkt, an dem eine Seitenlage, auch wenn sie künstlich herbeigeführt wurde, nicht mehr toleriert wurde, d.h.: die Tiere wurden nach der Hexobarbitalinjektion so bald wie möglich in Seitenlage gebracht. Sobald diese sich später wieder aufrichteten und sich trotz mehrerer Versuche nicht mehr auf die Seite legen ließen, galt der Versuch als beendet.

a) Chlorpromazin und Hexobarbital. (Tab. 1)

Es wurden 80 Tiere mit Chlorpromazin vorbehandelt. Die Tiere wurden aufgeteilt in 14 Gruppen à 4 Tiere und in 4 Gruppen à 6 Tiere. Chlorpromazin wurde sc. als wässrige Lösung injiziert in Dosen von 0,25 mg/kg - 10 mg/kg.

b) Chlorpromazin und Halothan.

Es wurden 24 Tiere mit Chlorpromazin vorbehandelt. Die Tiere wurden in 4 Gruppen à 6 Tiere aufgeteilt.

Die 1. Gruppe erhielt 10 Min. ein 1% iges und 50 Min. ein 0,5% iges Halothan - Sauerstoffgemisch.

^xDie Substanz wurde uns liebenswürdigerweise von der Fa. Bayer Leverkusen zur Verfügung gestellt.

Die 2. Gruppe erhielt für 60 Min. ein 1% iges und die 3. und 4. Gruppe für 60 Min. ein 0,5% iges Halothan - Sauerstoffgemisch. Chlorpromazin wurde subcutan injiziert. Die 1., 2. und 3. Gruppe erhielten 1 mg/kg, die 4. Gruppe erhielt 3 mg/kg Chlorpromazin.

c) Diazepam und Hexobarbital. (Tab.2)

Es wurden 16 Tiere mit Diazepam vorbehandelt. Die Tiere wurden in 4 Gruppen à 4 Tiere aufgeteilt. Diazepam wurde in einer 1,5% igen Stärkelösung mit einer Schlundsonde in Dosen von 0,1 mg/kg - 1 mg/kg gegeben.

d) Diazepam und Halothan.

Es wurden 6 Tiere mit Diazepam vorbehandelt. Sie erhielten 60 Min. lang 0,5% Halothan. Diazepam wurde zu 1 mg/kg verabreicht.

e) Mogadan und Hexobarbital. (Tab.3)

Es wurden 24 Tiere mit Mogadan vorbehandelt. Die Tiere wurden in 4 Gruppen à 6 Tiere aufgeteilt. Mogadan wurde wie Diazepam verabreicht in Dosen von 0,05 mg/kg - 1 mg/kg.

f) Alkohol und Hexobarbital. (Tab.4)

Es wurden 36 Tiere mit Alkohol vorbehandelt. Die Tiere wurden aufgeteilt in 9 Gruppen à 4 Tiere. Alkohol wurde in Dosen von 1 g/kg - 3 g/kg in einer wässrigen Lösung mit Hilfe einer Schlundsonde gefüttert. Die Versuche wurden, mit Ausnahme des letzten, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit denselben Tieren durchgeführt, und zwar zuerst jeweils mit der gleichen Dosis Alkohol und Hexobarbital. Später wurde an beiden Tagen die gleiche Dosis Alkohol, jedoch am 1. Tag 0,1 g/kg Hexobarbital und am 2. Tag 0,15 g/kg Hexobarbital verabreicht.

g) Bromnatrium und Hexobarbital. (Tab.5)

Es wurden 20 Tiere mit Bromnatrium vorbehandelt. Die Tiere wurden in 2 Gruppen à 10 Tiere aufgeteilt. Natriumbromid wurde im Trinkwasser gelöst in steigenden Dosen von 0,17 g/kg - 0,83 g/kg. Dabei wurden die Lösungen so berechnet, daß die Tagestrinkmenge von 5 ml pro Tier die in Frage kommende Tagesdosis enthielt. Die Lösungen wurden jeden zweiten Tag frisch angesetzt. Die

Tiere standen bei dieser Behandlung unter der Dauerwirkung des Fremdstoffes. Die Hexobarbitalinjektionen wurden hier an verschiedenen Tagen vorgenommen, so wie es aus den Tabellen ersichtlich ist.

h) Baldrian - Dispert und Hexobarbital. (Tab.6)

Es wurden 4 Tiere mit Baldrian - Dispert vorbehandelt. Die Tiere erhielten 0,2 ml der Substanz mit der Schlundsonde. Baldrian wurde in Wasser gelöst und zwar in der Konzentration von 20 g/kg. Der Versuch wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit der gleichen Konzentration wiederholt. Am 3. darauffolgenden Tag erhielten die Tiere die gleiche Dosis Baldrian - Dispert, aber erst am nächsten Tag 1 g/kg Hexobarbital.

i) TK I und Hexobarbital. (Tab.7)

TK I ist der Name für einen Isovaleriansäureester des Baldrians. Diese Substanz soll vor allem nach den Ergebnissen von THIES und FUNKE (14) für die sedative Wirkung des Baldrians verantwortlich sein. Da sie sich in Wasser nur sehr schlecht und nur zu einem kleinen Prozentsatz lösen ließ, wurde sie den Tieren als ölige Lösung verabreicht. Die 4 Tiere erhielten 0,1 ml der Lösung mit der Schlundsonde. Es wurden 1 g/kg verabreicht.

Außerdem wurde versucht TK I in Wasser zu lösen. Zu diesem Zweck wurden die Fasern fein zerrieben und die Lösung 15 Min. auf einem Rüttler geschüttelt und danach in Saugflaschen gefüllt. Dabei war die Tagesdosis wieder so berechnet, daß sie in der Tagestrinkmenge von 5 ml pro Tier enthalten war.

Es wurden 12 Tiere zu diesem Versuch herangezogen. Diese wurden in 2 Gruppen à 6 Tiere aufgeteilt. Die Dosen betrugen 17 mg/kg und 35 mg/kg. (Tab.8)

III. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE.

1. Berechnung des mittleren Fehlers.

Für alle Gruppen wurden die mittleren Fehler der Kollektivmittelwerte nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{n(n-1)}}$$

$\bar{x}$ = Mittelwert

x_i = Einzelwert

n = Anzahl der Tiere.

2. Statistische Sicherung der Differenzen zweier Mittelwerte.

Die Differenz der Kollektivmittelwerte zu den Kontrollmittelwerten wurde nach der t - Verteilung von Student ermittelt.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\sigma_{m1}^2 + \sigma_{m2}^2}}$$

$\bar{x}_1$ = Gruppenmittelwert

$\bar{x}_2$ = Kontrollmittelwert

Die p - Werte wurden den Geigy - Tabellen entnommen. Als statistisch gesichert wurden Werte von $p = 0,02$ (98% Wahrscheinlichkeit) angenommen.

IV. VERSUCHSERGEBNISSE.

1. Chlorpromazin und Hexobarbital. (Tab.1 und Abb.1)

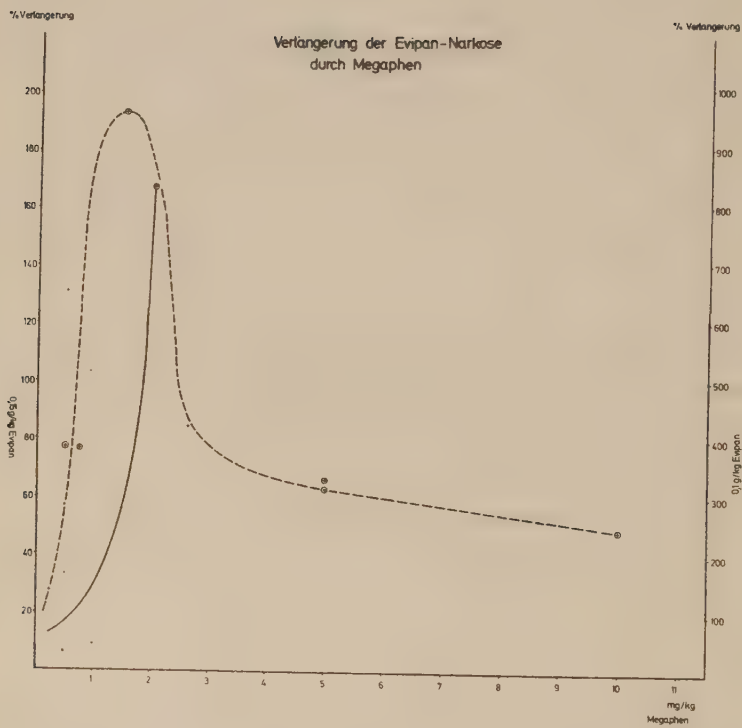
Nach Verabreichen von Chlorpromazin in Dosen von 10 mg/kg - 2,5 mg/kg zeigte sich, je nach Höhe der Dosis, eine starke bis geringe Sedation und Bewegungsarmut. Die Tiere waren jedoch nicht in Seitenlage zu bringen. Wurden weniger als 2,5 mg/kg Chlorpromazin injiziert (von 2 mg/kg - 0,25 mg/kg), so zeigten die Tiere ein normales Verhalten. Sie schienen uneinflusst zu sein. Nach der Kombination mit Hexobarbital zeigte sich jedoch, daß schon sehr kleine Dosen Chlorpromazin genügten, um eine Markoseverlängerung hervorzurufen. Hexobarbital wurde zuerst in einer Dosis von 0,1 g/kg verabreicht. Es zeigte sich jedoch, daß die Schlafdauer oft so kurz war, daß eine genaue Bestimmung der Markosezeit nicht möglich war. Die Kontrolltiere waren zum Teil nicht in Seitenlage zu bringen. Bei Chlorpromazin war zwar stets eine Vertiefung der Wirkung, aber nur kurze Markose festzustellen.

Aus diesem Grunde wurde die Hexobarbitaldosis auf 0,15 g/kg erhöht. Die markoseverlängernde Grenzdosis von Chlorpromazin lag bei 0,5 mg/kg Chlorpromazin wenn 0,1 g/kg Hexobarbital 30 Min. später injiziert wurden und bei 2 mg/kg Chlorpromazin wenn 0,15 g/kg Hexobarbital injiziert wurden. (Tab.8)

Um die Dauer der verlängernden Wirkung von 2 mg/kg Chlorpromazin zu erfassen wurde 4 Gruppen in Abständen von 30', 90', 180' und 24 Std. nach der Chlorpromazinmeditation Hexobarbital (0,15 g/kg) injiziert. Es ergab sich, daß sowohl nach 90' wie auch nach 180' noch eine deutliche Verlängerung der Schlafzeit bestand. Die Werte waren in beiden Fällen gleich. Erst bei dem 24 - Stunden - Versuch konnte kein statistisch gesicherter Wert ermittelt werden.

Die Verlängerung der Hexobarbitalnarkose kann einmal nach Veröffentlichungen REMERS auf einen verlangsamten Abbau des Hexobarbitals in der Leber zurückgeführt werden, kann aber auch nach Ergebnissen von LABORIT durch eine zentrale Wirkung hervorgerufen werden. Deshalb wurden außer Hexobarbital, das in der Leber abgebaut wird, ein Inhalationsnarkotikum, das praktisch im Organismus nicht abgebaut wird, in die Versuche einbezogen. Wir verwendeten dazu Halothan.

Abbildung 1



- = Chlorpromazin und Hexobarbital à 0,1 g/kg
 _____ = " " " " à 0,15 g/kg
 o = signifikant gegenüber Kontrollen.

Die Chlorpromazindosen wurden auf Grund der in den Hexobarbitalversuchen gewonnenen Ergebnisse so gewählt, daß bei der einen eine schwach sedative (3 mg/kg), bei der anderen eine indifferente Wirkung (1 mg/kg) vorhanden war.

2. Chlorpromazin und Halothan.

Beiden ersten drei Gruppen konnte nach der Chlorpromazin-Injektion (1 mg/kg) keine sedative Wirkung festgestellt werden. Die vierte Gruppe (3 mg/kg) verhielt sich viel ruhiger als die Kontrolltiere.

In den letzten beiden Versuchen wurde ein 0,5 %iges Halothan-Sauerstoffgemisch (= 50 %ige Seitenlagenkonzentration) appliziert. Die erste Gruppe erhielt für 10 Min. ein 1 %iges Halothan - Sauerstoffgemisch (= 100 %ige Seitenlagenkonzentration) und für weitere 50 Min. 0,5% Halothan. Die zweite Gruppe erhielt ein 1 %iges Halothan - Sauerstoffgemisch (= 100 %ige Seitenlagenkonzentration) um die Narkose zu vertiefen.

Bei der Beobachtung während der Applikation von Halothan war bei keiner Serie eine Vertiefung der Narkose zu bemerken. Vor allem bei 0,5% Halothan gingen keine Tiere in Seitenlage, weder die vorbehandelten noch die Kontrollen.

Nachdem die Tiere aus den Exsikkatoren geholt worden waren, wurden sie auf einen Tisch gesetzt. Im Vergleich mit den Kontrollen wurde bei allen Chlorpromazindosen weder eine Zunahme der Seitenlage noch eine Vertiefung der Narkose gefunden. Die Aufwachzeit war nicht verlängert. Bei der Konzentration von 1% Halothan, die bei allen Tieren zur Seitenlage führte, konnte ebenfalls keine Vertiefung der Narkose festgestellt werden. Das Erwachen erfolgte gleich rasch.

Das Verhalten dieser Tiere unterschied sich von demjenigen, die nur die 50 %ige Seitenlagenkonzentration erhalten hatten, nicht. Die Tiere liefen ohne zu torkeln auf dem Tisch herum und bekundeten ihr Interesse an allem deutlich, indem sie auf bzw. in alle Gegenstände kletterten, die auf dem Tisch lagen. Kamen sie an die Tischkante, so fielen sie nicht herunter, wie dies bei den Tieren geschah, die aus der Hexobarbitalnarkose erwachten. Der Haltere reflex, der an einer senkrechten Drahtwand geprüft wurde, war vorhanden. Nur der Muskeltonus war etwas herabgesetzt.

3. Valium und Hexobarbital. (Tab.2 und Abb.2)

Die Tiere zeigten nach der Verabreichung von 1 mg/kg - 0,5 mg/kg Valium eine Sedation. Bei Gaben von 0,3 mg/kg und 0,1 mg/kg dagegen war keine Veränderung gegenüber den Kontrolltieren zu bemerken. Auch hier genügten, wie bei Chlorpromazin, schon kleinste Mengen um eine Narkoseverlängerung hervorzurufen. Die verlängernde Grenzdosis lag bei 0,3 mg/kg Valium, wenn 0,15 g/kg Hexobarbital gegeben wurden. (Tab.8) Die verlängernde Wirkung hielt, wie aus dem 24 - Stunden - Versuch hervorgeht, mindestens einen Tag lang an. Immerhin war sie deutlich zurückgegangen.

4. Valium und Halothan.

Um eine fragliche Potenzierung zu prüfen wurde auch hier die Beeinflussung einer Halothannarkose untersucht. Wir haben dieselbe Versuchsanordnung wie in Versuch 2. Bei 50 %iger Seitenlagenkonzentration als Test konnte keine Beeinflussung der Halothanwirkung festgestellt werden.

5. Mogadan und Hexobarbital. (Tab.3 und Abb.2)

Mogadan wirkte ebenfalls verlängernd auf die Hexobarbitalnarkose. Seine Wirkung war insgesamt stärker als bei Valium. Bei der eben noch wirksamen Valium - Grenzdosis war die narkoseverlängernde Wirkung des Mogadans stärker ausgeprägt.

6. Alkohol und Hexobarbital. (Tab.4)

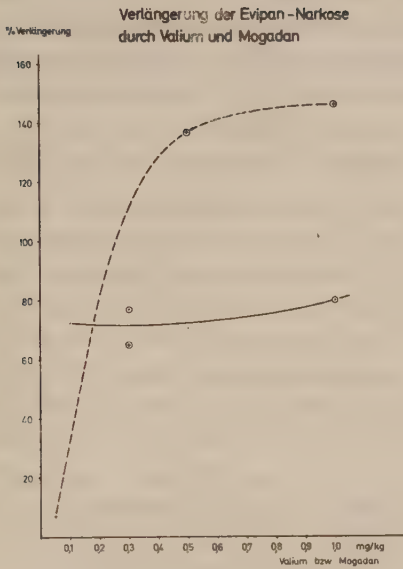
Eine sedative oder narkotische Wirkung bei mit Alkohol behandelten Tieren konnte innerhalb der 30 - minütigen Vorbeobachtungszeit, selbst bei hohen Dosen, nicht festgestellt werden. Dagegen trat bei einer Dosis von 2 g/kg bzw. 3 g/kg eine Exzitation ein.

Die Narkosezeit der Versuchstiere war zwar oft verlängert, es konnten jedoch keine statistisch gesicherten Werte ermittelt werden. Auch die Narkosetiefe war nicht beeinflusst.

7. Bromnatrium und Hexobarbital. (Tab.5)

Da bekanntlich die volle Bromidwirkung erst nach länger dauernder Applikation eintritt, wurde die Substanz über längere Zeit (17 Tage) mit dem Trinkwasser zugeführt.

Abbildung 2



- = Valium und Hexobarbital à 0,15 g/kg
--- = Mogadan und Hexobarbital à 0,15 g/kg
o = signifikant gegenüber Kontrollen.

Innerhalb derselben Tierserie wurde die Hexobarbitalwirkung in mindestens zweitägigen Abständen geprüft. Nach vorausgegangenen Untersuchungen ist bei diesem Vorgehen mit keiner Gewöhnung, d.h. rascherem Abbau von Hexobarbital, zu rechnen.

Während der gesamten Beobachtungszeit konnte am Allgemeinverhalten der Tiere keine sedative Bromidwirkung gefunden werden, auch wenn das fünffache der Anfangsdosis an Bromid zugeführt wurde. Narkosedauer und Narkosetiefe zeigten nur in zwei Versuchen eine signifikante Verlängerung gegenüber den Kontrollen.

Die erste Gruppe (2 Gruppen à 10 Tiere) bekam vom 1. - 7. Tag 170 mg/kg Natriumbromid, vom 8. - 17. Tag 340 mg/kg Natriumbromid. Die erste Hexobarbitalinjektion wurde am zweiten Tag vorgenommen (0,1 g/kg). Hierbei zeigte sich eine signifikante Verlängerung in der Schlafzeit der Versuchstiere gegenüber den Kontrollen. Bei den späteren Hexobarbitalinjektionen (4., 8., 11., 17. Tag) war keine signifikante Verlängerung mehr festzustellen.

Die zweite Gruppe erhielt vom 1. - 7. Tag 830 mg/kg Natriumbromid. Hexobarbital wurde am 3. und 7. Tag injiziert (0,15 g/kg). Während am dritten Tag keine Verlängerung der Schlafzeit eintrat, war die Verlängerung am siebten Tag signifikant.

8. Baldrian - Dispert und Hexobarbital. (Tab.6)

Dem Baldrian wird seit langem eine sedative Wirkung zugesprochen. Diese ist allerdings umstritten. Während von klinischer Seite immer wieder über Wirksamkeit berichtet wird, gelingt es im Tierversuch nur schwer, eine sedative Wirkung zu reproduzieren. Es war aber möglich mit Hilfe der Zitterkäfigmethode zu zeigen, daß eine Coffein- oder Pervitinwirkung herabgesetzt wird.

Es hat nicht an Bemühungen gefehlt, aus der Baldrianwurzel sedativ wirksame Einzelsubstanzen zu gewinnen. So ist es z.B. dem bekannten Glykosidchemiker STOLL gelungen, aus der Baldrianwurzel etwa ein Dutzend Reinsubstanzen zu isolieren, die in hohen Dosen an der Maus einen Beruhigungseffekt zeigten. Sie sind allerdings um ein Vielfaches höher als sie in der therapeutischen Dosis der Droge vorliegen. STOLL hat deshalb vorgeschlagen, daß erst die Kombination aller Substanzen den sedativen Effekt ausmachen.

Für unsere Versuche verwendeten wir Baldrian - Dispert, der nach Angaben des Herstellers standardisiert wird. Die Standardisierung erfolgt mit Hilfe der Ermittlung der DL_{50} , erfaßt also keine Wirkungsäquivalente.

Die perorale Baldrian - Dispertdosis zeigte keine Eigenwirkung. Auch kam es zu keiner Verlängerung der Narkosedauer. Die Kontrolltiere schliefen oft länger als die Versuchstiere.

9. TK I und Hexobarbital. (Tab.7a und 7b)

In letzter Zeit wurde aus der Baldrianwurzel angeblich "der" Baldrianwirkstoff isoliert. Er stand uns unter der Bezeichnung "TK I" zur Verfügung und wurde uns liebenswürdigerweise von der Kali - Chemie überlassen.

TK I wurde sowohl als ölige Suspension (1 g/kg), als auch über längere Zeit (12 Tage) mit dem Trinkwasser zugeführt. In keinem Falle konnte eine sedative Eigenwirkung oder eine Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose gefunden werden.

Weitere pharmakologischen Eigenschaften von TK I:

Um die pharmakologischen Eigenschaften des angeblichen Baldrianwirkstoffes TK I eingehender zu prüfen wurde die Substanz im kurzfristigen und mittelfristigen Versuch bei verschiedenen Applikationsarten untersucht.

1. perorale Zufuhr von 0,3% - 3% TK I in Öl.

Es wurden insgesamt 15 Versuchstiere und 6 Kontrolltiere zu den Versuchen herangezogen. Die Kontrollen erhielten die gleiche Menge Öl ohne Zusatz.

Kurze Zeit nach der Verabreichung zeigten eine große Anzahl der Tiere ein auffallendes Benehmen. Sie wurden unruhig und führten mit dem Kopf am Boden Wischbewegungen aus. Außerdem fiel auf, daß sie sich häufig die Nase wischten und den Bauch leckten. Die Wirkung war nach 15 Min. wieder abgeklungen.

Bei der Sektion einiger Tiere nach der Verabreichung von TK I (30 Min. danach) wurde nur Öl im Magen gefunden. Der Magen war nicht gebläht und zeigte auch sonst keine Veränderungen. Das gleiche Ergebnis hatten wir nach 60 Min. und nach 90 Min. (Tab.

2. subcutane Injektion von 3% TK I in Öl und von 5% TK I in Tween 80.

Bei der sc. Injektion einer öligen Lösung von 3% an 4 Tieren war zunächst ein ruhiges Verhalten zu bemerken, das aber nicht lange anhielt. Sonst zeigten sich keine Auffälligkeiten mehr. Nach 24 Std. fielen bei zwei Tieren Haare aus. Nach 4 Tagen waren es drei Tiere. Später entwickelten sich Nekrosen und Hautdefekte, die nicht auf das injizierte Öl zurückzuführen waren, da die Kontrolltiere, die die gleiche Menge Öl sc. injiziert bekommen hatten, keinerlei Schäden aufwiesen.

Bei der sc. Injektion von 5% TK I in einer Lösung von Tween 80 an drei Tieren konnten wir die gleichen Beobachtungen machen wie bei der sc. Injektion der öligen Lösung. Nach 24 Std. wiesen alle Tiere ebenfalls Haarschäden auf. Die Kontrollen zeigten keinen Befund. (Tab.9)

3. intraperitoneale Injektion von 0,05% - 3% TK I in Öl und von 5% TK I in Tween 80. (Tab.9)

Es wurden insgesamt 67 Tiere zu diesen Versuchen herangezogen, welche das Medikament in den oben angegebenen Konzentrationen erhielten. Drei dieser Tiere erhielten TK I in Tween 80 gelöst. Die Kontrolltiere erhielten nur Öl bzw. Tween 80 injiziert.

Auch bei der intraperitonealen Injektion saßen die Tiere zunächst bewegungsarm herum in auffallend gekrümmter Haltung und zeigten über lange Zeit verlangsamte Bewegungen. Bei der Fortbewegung krochen sie mit dem Bauch über den Boden und ließen die Hinterbeine nachschleifen. Der Schwanz war bei den Tieren, welche TK I in einer Konzentration von 1% - 3 % erhalten hatten, zyanotisch. Die Tiere, die eine 3 %ige Lösung injiziert bekamen, starben im Laufe des Tages, ebenso die Tiere, die die 5 %ige Lösung von Tween 80 erhalten hatten. Die Tiere, die eine 1 %ige Lösung erhalten hatten, starben nach 24 Std., diejenigen, die eine 0,5 %ige Lösung erhalten hatten, nach 48 Std. Von den Tieren, denen eine 0,25 %ige Lösung injiziert worden war, starb eines nach 48 Std., die übrigen überlebten. Dabei fiel das rüddige Fell auf, welches die Überlebenden aufwiesen.

Bei der Sektion war die Bauchhöhle von einer Konzentration von 0,2% an aufwärts mit reichlich trübem Exsudat erfüllt. Peritoneum, Magen und Darm waren hyperämisch, die Leber zyanotisch. Je nach Höhe der Konzentration wurden geringe bis starke fibrinöse Beläge gefunden. Nach 72 Std. zeigten sich, bei einer Konzentration von 0,5% TK I, Nekrosen am Leberrand. Die einzelnen Werte sind den Tabellen zu entnehmen.

Nach diesen Befunden besitzt TK I eine starke gewebsschädigende Wirkung. Die beobachteten Beruhigungswirkungen sind Pseudoeffekte, die auf lokale Reizwirkung des Stoffes zurückzuführen sind.

V DISKUSSION.

Die Kombination zentral lähmender Substanzen ist bei der Narkosevorbereitung eine beliebte Maßnahme. Häufig ist der Effekt der Kombination stärker als der Summe der Wirkung der Einzelkomponenten entspricht. Man redet in solchen Fällen von einer Potenzierung der Substanzen. Bei solchen Verstärkungseffekten ist heute neben der Summation der Wirkungen ein weiterer Mechanismus zu diskutieren, nämlich die Beeinflussung der Elimination im Sinne einer Verlangsamung. Es sind eine Reihe von Hemmstoffen bekannt, welche z.B. den Abbau von Barbitursäurederivaten in der Leber hemmen. Dazu gehört auch das Chlorpromazin.

Im Tierversuch wird als Test für eine Beeinflussung zentraler Beruhigung gewöhnlich die Barbituratnarkose benutzt. In unseren Versuchen verwendeten wir auf Grund langjähriger Erfahrung die Hexobarbitalnarkose an der Maus und zwar wurde sie in einer etwa 50 %igen narkotischen Dosis und als Vollnarkose verwendet, wobei als Kriterium das Erreichen der Seitenlage verwendet wurde. Es ergab sich, daß die Hexobarbitalnarkose durch zentrale Sedativa, die pharmakologisch nicht zu den Narkotika gezählt werden, in sehr verschiedener Weise beeinflusst wird. Chlorpromazin führte zu einer außerordentlich starken Verlängerung, besonders wenn eine schwach wirksame Hexobarbitaldosis verwendet wurde. Besonders hervorzuheben ist, daß die Wirkung von Chlorpromazin in Dosen eintrat, die weit unter denen lagen, die zu einer Sedation der Tiere führten. Die Dosiswirkungskurve ergab ein ausgesprochenes Maximum mit nachfolgendem Abfall. Worauf die Abnahme der Verlängerungswirkung bei höheren Dosen beruht, konnte nicht festgestellt werden. Auffallend ist weiterhin, daß bei der höheren Hexobarbitaldosis die Verlängerung des Chlorpromazins zwar signifikant, aber längst nicht so stark war wie bei der schwachen Narkose.

Angesichts der verlängerten Wirkung an sich unwirksamer Chlorpromazindosen möchten wir in erster Linie eine Hemmung des Hexobarbitalabbaus als Ursache annehmen. Eine Wirkungsumkehr, wie sie von RÜMKE beschrieben wurde, beobachteten wir nicht, auch nicht bei wiederholter Chlorpromazinapplikation.

Besonders hervorheben möchten wir, daß Chlorpromazin auf eine Inhalationsnarkose mit Halothan keinen Einfluß hatte und zwar weder auf eine flache noch auf eine tiefe Narkose einen verlängernden oder vertiefenden Effekt ausübte.

Auch dies entspricht unseres Erachtens mehr für eine Hemmung des Hexobarbitalabbaus als für eine echte potenzierende Wirkung der kleinen Promazindosen.

Eine Verstärkung der Hexobarbitalwirkung fand sich auch bei den Benzodiazepinderivaten "Valium" und "Mogadan". Hier trat allerdings der Effekt erst ein, wenn die Tiere schon eine deutliche Eigenwirkung der Substanz zeigten, die sich in einer Bewegungsarmut äußerte. Da die Verlängerung keine so exzessiven Werte wie bei Chlorpromazin erreichte, darf hier eher eine additive Wirkung angenommen werden. Hervorzuheben ist, daß das als Schlafmittel empfohlene Mogadan deutlich stärker verlängernd wirkte als das Sedativum Valium.

Im übrigen bestätigten sich in unseren Versuchen die Befunde, daß Bromid auch bei länger dauernder Behandlung erst in exzessiv hohen Dosen die Hexobarbitalwirkung verstärkt. Erstaunlicherweise ist das auch bei Alkohol der Fall, der bei der Maus allerdings sowieso selbst in hohen Dosen höchstens eine exzitierende, aber keine sedierende Wirkung zeigt. Bei beiden Stoffen dürfte die Verlängerung auf einer Addition, wenn nicht auf einer toxischen Wirkung beruhen.

Enttäuschend war die Wirkung des Baldrians. Dieser wird wieder als ein brauchbares Sedativum bezeichnet; auch im Tierversuch wurde wiederholt gezeigt, daß sich eine Übererregung durch Coffein oder Pervitin beseitigen läßt. Auch bei sehr hohen Dosen ergab sich überhaupt keine Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose, auch eine neuerdings als "der Wirkstoff" bezeichnete Reinsubstanz wies nur eine örtliche Reizwirkung, aber keinen sedativen Effekt auf.

VI ZUSAMMENFASSUNG.

An weißen Mäusen wurde die Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose durch Vorbehandlung mit folgenden Sedativa untersucht: Chlorpromazin, Diazepam, Mogadan, Alkohol, Bromnatrium, Baldrian - Dispert und dem "Baldrianwirkstoff" TK I. Die Injektion mit Hexobarbital erfolgte 30 Min. nach der Vorbehandlung.

Bei der Vorbehandlung mit Chlorpromazin kam es im Bereich von 0,5 mg/kg - 10 mg/kg zur signifikanten Narkoseverlängerung, wenn 0,1 g/kg Hexobarbital injiziert wurde. Wurde 0,15 g/kg Hexobarbital verabreicht, kam es erst bei höheren Chlorpromazindosen zu einer entsprechenden Wirkung. Die Grenzdosis lag hier bei 2 mg/kg.

Diazepam (0,1 mg/kg - 1 mg/kg) und Mogadan (0,05 mg/kg - 1 mg/kg) verlängerten ebenfalls die Hexobarbitalnarkose. Die Grenzdosis lag bei beiden Substanzen bei 0,3 mg/kg.

Bei der Vorbehandlung mit Natriumbromid (170 mg/kg - 830 mg/kg) kam es nur in zwei von insgesamt sieben Versuchen zur signifikanten Verlängerung. Die Grenzdosis lag bei 830 mg/kg bei 0,15 g/kg Hexobarbital und bei 170 mg/kg bei 0,1 g/kg Hexobarbital.

Nach der Vorbehandlung mit Alkohol, Baldrian - Dispert, und TK I kam es in keinem Falle zu einer signifikanten Verlängerung.

Zur Klärung der Frage, ob bei Chlorpromazin (1 mg/kg und 3 mg/kg) und Diazepam (1 mg/kg) eine Narkosepotenzierung vorliege, wurden die beiden Substanzen mit einem 0,5 %igen bzw. 1 %igen Halothan - Sauerstoffgemisch kombiniert. Es konnte in keinem Falle eine Beeinflussung der Halothannarkose festgestellt werden. Eine sedative Wirkung des Bromids und des Baldrians konnte mit dem verwendeten Hexobarbitaltest nicht gefunden werden.

Tabelle 1a

Übersicht über die verwendeten Pharmaka und ihre Dosierung.

Substanz	1	2	3	4
Chlorpromazin	2,5	sc.	15'	0,1 g/kg
"	0,25 - 10	sc.	30'	0,1 g/kg
"	0,5 - 2	sc.	30'	0,15 g/kg
"	2	sc.	90'	0,15 g/kg
"	2	sc.	180'	0,15 g/kg
"	2	sc.	24 Std.	0,15 g/kg
Diazepam	0,1 - 1	per os	30'	0,15 g/kg
Mogadan	0,05 - 1	per os	30'	0,15 g/kg
Alkohol	1,1 - 4	per os	30'	0,1 g/kg
"	1,5 - 3	per os	30'	0,15 g/kg
Br ⁻	0,17	Trinkw.	2 Tage	0,1 g/kg
"	0,17	"	2 "	0,1 g/kg
"	0,17	"	4 "	0,1 g/kg
"	0,34	"	3 "	0,15 g/kg
"	0,34	"	6 "	0,15 g/kg
"	0,83	"	3 "	0,15 g/kg
"	0,83	"	4 "	0,15 g/kg
Baldrian	20	per os	30'	0,1 g/kg
TK I	100	per os	30'	0,1 g/kg
"	17	Trinkw.	3 Tage	0,15 g/kg
"	17	"	4 "	0,15 g/kg
"	17	"	5 "	0,15 g/kg
"	34	"	4 "	0,15 g/kg
"	17	"	9 "	0,15 g/kg
"	34	"	4 "	0,15 g/kg

- 1 = Dosis der Pharmaka:
Chlorpromazin, Diazepam, Mogadan und TK I in mg/kg
Alkohol, Br⁻ und Baldrian in g/kg
- 2 = Applikationsform
- 3 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalgabe
- 4 = Hexobarbitaldosis in g/kg ip.

Tabelle 1

Versuche mit Chlorpromazin und Hexobarbital.

Vers.Nr.	1	2	3		4	5
			Meg.	Kontr.		
1	10	30'	70'	22'	218%	p = 0,01
2	5	30'	91'	22'	314%	p = 0,005
3	5,5	30'	118'	27'	337%	p = 0,005
4	2,5	15'	32'	19'	68%	p = 0,3
5	2,5	30'	141'	27'	422%	p = 0,05
6	1,5	30'	85'	8'	963%	p = 0,005
7	0,75	30'	37'	8'	363%	p = 0,01
8	0,5	30'	107'	22'	386%	p = 0,005
9	0,25	30'	51'	22'	132%	p = 0,05
10a	0,5	30'	32'	23'	39%	p = 0,3
1.Tag						
10b	0,5	30'	28'	23'	22%	p = 0,7
2.Tag						
11	1	30'	60'	55'	9%	p = 0,8
12	0,5	30'	127'	55'	131%	p = 0,8
13a	0,5	30'	101'	75'	35%	p = 0,1
1.Tag						
13b	0,5	30'	81,5'	62'	31%	p = 0,023
2.Tag						
14a	0,5	30'	105,5'	67'	57%	p = 0,2
1.Tag						
14b	0,5	30'	81,5'	52'	57%	p = 0,2
2.Tag						
15 ₁	2	30'	127'	47,5'	167%	p = 0,001
15 ₂	2	90'	118'	47,5'	148%	p = 0,008
15 ₃	2	180'	119,5'	47,5'	152%	p = 0,008
15 ₄	2	24 Std.	55'	47,5'	16%	p = 0,5

1 = Chlorpromazindosis in mg/kg sc.

2 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion

3 = durchschnittl. Schlafzeit in Min.

4 = Verlängerung der Schlafzeit in %

5 = Wahrscheinlichkeit p

Hexobarbital wurde zu 0,1 g/kg ip. injiziert v. Vers. 1 - 10b
 " " zu 0,15 g/kg ip. " v. Vers. 11 - 15₄

Tabelle 2

Diazepam und Hexobarbital.

Vers.Nr.	1	2	3		4	5
			Val.	Kontr.		
1a 1.Tag	1	30'	156'	92'	70%	p = 0,005
1b 2.Tag	1	30'	115'	62'	86%	p = 0,02
2	0,5	30'	89'	52'	71%	p = 0,025
3	0,3	30'	69'	39'	77%	p = 0,02
4	0,1	30'	67'	39'	72%	p = 0,05

Tabelle 3

Mogadan und Hexobarbital.

Vers.Nr.	1	2	3		4	5
			Mog.	Kontr.		
1	1	30'	114,3'	46'	148%	p = 0,001
2	0,5	30'	109'	46'	137%	p = 0,001
3	0,3	30'	78,3'	47,5'	65%	p = 0,001
4	0,05	30'	51'	47,5'	7%	p = 0,5

Zu Tabelle 2 und 3:

- 1 = Valium- bzw. Mogadandosis in mg/kg per os
- 2 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion
- 3 = durchschnittl. Schlafzeit in Min.
- 4 = Verlängerung der Schlafzeit in %
- 5 = Wahrscheinlichkeit p

Hexobarbital wurde zu 0,15 g/kg ip. injiziert.

Tabelle 4

Alkohol und Hexobarbital

Vers.Nr.	1	2	3 Alk. Kontr.	4	5
1a 1.Tag	1	30'	14'	18'	-33% p = 0,6
1b 2.Tag	1,5	30'	25'	23'	9% p = 0,8
1c 3.Tag	4	30'	30'	14'	114% p = 0,1
2a 1.Tag	1,5	30'	43'	20'	115% p = 0,1
2b 2.Tag	1,5	30'	27'	10,5'	157% p = 0,2
3a 1.Tag	2,2	30'	31'	20'	55% p = 0,3
3b 2.Tag	2,2	30'	26,5'	10,5'	152% p = 0,15
4a 1.Tag	2	30'	43'	18'	100% p = 0,075
4b 2.Tag	2	30'	61'	33'	140% p = 0,2
5a 1.Tag	3	30'	36'	18'	100% p = 0,2
5b 2.Tag	3	30'	62,5'	33'	89% p = 0,15
6a 1.Tag	2	30'	35'	19'	84% p = 0,35
6b 2.Tag	2	30'	61'	57,5'	6% p = 0,8
7a 1.Tag	1,5	30'	59'	64'	-8% p = 0,5
7b 2.Tag	1,5	30'	41'	42'	-2% p = 0,9
8	2,2	30'	56,5'	65'	-13% p = 0,8
9	2	30'	72,5'	72'	p = 0,98

1 = Alkohol in g/kg per os

2 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion

3 = durchschnittl. Schlafzeit in Min.

4 = Verlängerung der Schlafzeit in %

5 = Wahrscheinlichkeit p

Hexobarbital wurde zu 0,1 g/kg injiziert v. Vers. 1a-4a, 5a, 6a

" " zu 0,15 g/kg " v. Vers. 4b, 5b, 6b, 7a-9

Tabelle 5

Br⁻ und Hexobarbital.

Vers.Nr.	1	2	Br ⁻ 3 Kontr.		4	5
1a	0,17	2 Tage	32,4'	19'	55%	p = 0,02
1b	0,17	2 "	17,7'	9,3'	90%	p = 0,1
1c	0,17	4 "	3,7'	4,1'	-	p = 0,85
1d	0,34 ab 3.Tag	3 "	39,8'	29,9'	33%	p = 0,2
1e	0,34	5 "	56,2'	56,2'	-	p =
2a	0,83	3 "	61,6'	43,0'	40%	p = 0,1
2b	0,63	4 "	108'	65,2'	65%	p = 0,01

Tabelle 6

Baldrian-Dispert und Hexobarbital.

Vers.Nr.	1	2	Baldr. 3 Kontr.		4	5
1	20	30'	34'	31'	10%	p = 0,8
2	20	30'	20'	43,5'	-54%	p = 0,2
3	20	30'	15'	34'	-56%	p = 0,2
4	20	30'	31,5'	22,5'	40%	p = 0,5

1 = Br⁻- bzw. Baldrian-Dispert-Dosis in g/kg.

Br⁻ wurde mit dem Trinkwasser, Baldrian per os verabreicht.

2 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion.

3 = durchschnittl. Schlafzeit in Min.

4 = Verlängerung der Schlafzeit in %

5 = Wahrscheinlichkeit p

Bei Br⁻ wurde Hexobarbital zu 0,1 g/kg ip inj. v. Vers. 1a-1c
und zu 0,15g/kg ip " v. Vers. 1d-2b

Bei Baldrian-Dispert wurde Hexobarbital zu 0,1 g/kg ip inj.

Für Versuch 1-4 wurden die gleichen Tiere verwendet.

Tabelle 7a

TK I und Hexobarbital. (ösl.-Lösung)

Vers.Nr.	1	2	3		4	5
			TK I	Kontr.		
1	1	30'	72,5'	80'	-10%	p = 0,1
2	1	30'	68'	67'	-	p = 0,7
3	1	30'	40'	43'	-10%	p = 0,8
4	1	30'	23,5'	30'	-20%	p = 0,5
5	1	30'	29'	20'	45%	p = 0,55

Tabelle 7b

TK I und Hexobarbital. (wässr. Lösung)

Vers.Nr.	1	2	3		4	5
			TK I	Kontr.		
1a	0,017	3 lge.	96,5'	84,3'	15%	p = 0,23
1b	0,017	4 "	80,8'	65,5'	82%	p = 0,2
1c	0,017	5 "	36'	68'	-53%	p = 0,1
1d	0,034 ab 12.Tag	4 "	49'	45,7'	6%	p = 0,6
2a	0,017	9 "	40,7'	52'	-20%	p = 0,2
2b	0,034 ab 9.Tag	4 "	43'	46,2'	-	p = 0,5

Zu Tabelle 7a und 7b:

- 1 = TK I-Dosis in g/kg bei Tabelle 7a per os
bei Tabelle 7b mit dem Trinkwasser.
- 2 = Intervall zwischen Vorbehandlung und Hexobarbitalinjektion.
- 3 = durchschnittl. Schlafzeit in Min.
- 4 = Verlängerung der Schlafzeit in %
- 5 = Wahrscheinlichkeit p

Bei Tabelle 7a wurde Hexobarbital zu 0,1 g/kg injiziert
bei Tabelle 7b " " zu 0,15 g/kg " .

Für die Versuche 1 - 5 bei Tabelle 7a wurden die gleichen
Tiere verwendet.

Grenzdosen von Hexobarbital.

Substanz	wirksame Grenzdosis von Hexobarb. bei 0,1 g/kg	Grenzdosis von Hexobarb. bei 0,15 g/kg	signifikante Verlängerung bei 0,1 g/kg	signifikante Verlängerung bei 0,15 g/kg
Chlorpromazin	0,5 mg/kg	2 mg/kg	++	+
Diazepam	keine Versuche	0,3 mg/kg	+	++
Mogadan	" "	0,3 mg/kg	+	++
Alkohol	---	---	---	---
Br ⁻	0,17 g/kg	0,83 g/kg	+	+
Baldrian-Dispert	--	keine Versuche	--	
TK I	---	---	---	---

Tabelle 9a

Versuche mit TK I. (öl. Lösung)

1	2	3	4	Verhalten	Aussehen	Sektionsbefund der Versuchstiere
1	1	3%	sc.	normal	nach 24 Std. 2 Tiere Hautschäden, n. 4 Tagen 3 Tiere	-----
2	2	3%	ip.	können kaum laufen, Haltereflex negativ	n. 3 Tagen alle ex.	-----
3	1	1%	ip.	"	Schwanz zyanotisch n. 24 Std. alle ex.	-----
3	1	0,3%	ip.	normal	-----	0,7 ml Exsudat, davon 0,05 ml Öl, Gefäße stark erweitert, fibrinöse Beläge auf der Leber n. 24 Std
3	1	0,3% $\frac{1}{2}$ x	ip			0,89 ml Exsudat, davon 0,04 ml Öl n. 24 Std.
3	1	0,3% 1x	ip			0,81 ml Exsudat, davon 0,05 ml Öl n. 24 Std.
3	1	0,15% 1x	ip			kein Exsudat n. 24 Std.
3	1	3% $\frac{1}{2}$ x	ip	stellen sich senkrecht am Käfig hoch, zusammengekrümmtes Sitzen		
3	1	3% 1x	ip			
3	1	0,15%	ip			
3	3	0,1% 1x	ip	senkrecht H-Hochstellen, Nachschleifen d. Hinterbeine	n. 45 Min. normal	kein Exsudat n. 24 Std.
3	3	0,05% 1x	ip	wildes Putzen		

Tabelle 9b

1	2	3	4	Verhalten	Aussehen	Sektionsbefund d. Versuchstiere
4	1	0,3% 1x	ip			nach 1 Std. Hyperämie n.2 Std. Hyperämie, Leber zyanotisch, nur Öl n.24 Std. dicke fibrinöse Beläge auf Milz, Darm, sehr trübes Exsudat (0,58 ml)
4	1	0,1% 1x	ip			n.1 Std. etwas hyperämisch, etwas Exsudat (0,21 ml, davon 0,13 ml Öl)
3	1	0,5% $\frac{1}{2}$ x	ip		rötliches Fell	0,8 ml Exsudat, dicke fibrinöse Beläge, Blutungen ins Peritoneum, u. Leber. Leber n.72 Std. zyanotisch, Hyperämie, 0,07 ml Exsudat, Nekrosen am Leberrand
3	1	0,5% 1x	ip		n.48 Std. alle ex.	n.48 Std. 0,51 ml Exsudat, etwas hyperämisch. N.72 Std. 0,07 ml trübes Exsudat, Peritoneum, Magen, Darm hyperämisch, geringe fibrinöse Beläge
3	1	0,25% 1x	ip		n.48 Std. 1 ex. rötliches Fell	n.48 Std. 1,19 ml Exsudat, dicke fibrinöse Beläge, starke Hyperämie, Blutungen
3	1	0,2% $\frac{1}{2}$ x	ip	Unterbeine schleifen nach, Kontr.ob.		n.1 Std. o.B.
3	1	0,2% 1x	ip	"		n.1 Std. geringe Hyperämie
3	3	0,1% $\frac{1}{2}$ x		"		n.24 Std. sehr starke Hyperämie, Petechien im Darm, schwache Fibrinbeläge d. Leber, 0,34 ml Exsudat
3	3	0,1% 1x	ip	"		n.24 Std. keine Hyperämie, keine Beläge, Leber blaß, 0,78 ml Exsudat

1	2	3	4	Verhalten	Aussehen	Sektionsbefund d. Versuchstiere
3	1	50% I Tween Sd	tp		n. 24 Std. al e ex.	
3	1	"	sc.		n. 24 Std. Hautschäden aber geringer als bei al. Lösung	
3	1	3%	po	wildes jutzen, Bauch lecken		
3	1	1%	po	"		
3	1	0,3%	po	"		
3	3	3%	po	normal		n. 30 Min. nur Öl im Magen, keine Veränderungen, ebenso nach 60' u. n. 90'.
3	3	1%	po	"		

1 = Anzahl der Versuchstiere

2 = " " Kontrollen

3 = Konzentration von T. I; 1/2x = Berechnung d. Dosis nach der Hälfte d. Körpergewichtes

1x = " " d. " " dem Gesamtkörpergewicht.

4 = Applikationsart

Verhalten = Verhalten der Versuchstiere, ebenso das Aussehen.

Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge reines Öl. Ihr Verhalten war normal.

Bei der Sektion zeigte sich nichts Auffälliges.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Schneiderlin, zitiert nach v.Issekutz jun., B.
und Gergely, J.
Wirkung der Morphin-Scopolaminmarkose auf den
Stoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 205, 399/1943

- 2 Bénitte, A.
Pharmakologische Hibernisation - Experimentelle
Grundlagen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 20/1953
Laborit, H.
Potenzierte Markose u. Künstl. Winterschlaf.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 41/1953

- 3 Doenicke, A.
Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit durch
Barbiturat-Medikation u. durch die Kombination
Barbiturat/Alkohol.
Arzneimittelforschung Jg.12, 1050/1962
Soehring, K. und Schüppel, R.
Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln.
Dtsch. med. Wochenschrift Jg.91, Heft 42
1966

- 4 Soehring, K. et al.
Der Einfluß subchronischer Alkoholgaben auf
die Barbiturat-Markose v. Meerschweinchen.
Arzneimittelforschung Jg.12, 1055/1962

- 5 Weese, H.
"Potenzierte Markose" u. Hibernisation durch
Phenothiazine. Einführung ins Hauptthema.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 16/1953
Laborit, H.
Potenzierte Markose u. Künstl. Winterschlaf.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 50/1953

- 6 Courvoisier, P. et al.
Propriétés Pharmacodynamiques du Chlorhydrate
de Chloro-3(Diméthylamino-3'propyl)-1oPhéno-
thiazine (4.56o R.P.).
Arch.intern.pharmacodyn.thérap. 92, 3o5/1952

- 7 Zipf, H.F. und Aistaedter, R.
Die Beeinflussung der hypnotischen Wirkung v.
Luminal u. Evipan durch Kombination mit Mega-
phen u. anderen Phenothiazinderivaten.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 76/1953

- 8 Wirth, W.
Versuche zur kombinierten Wirkung v. Mega-
phen mit stark wirksamen Analgetics.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 75/1953

- 9 Zipf, H.F.
Kombination mit Megaphen u. anderen Pheno-
thiazinderivaten.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 77/1953

- 1o Dietmann, K.
Diskussion zum Hauptthema.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 222, 83/1953

- 11 Remmer, H.
Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den
lebern mikrosomen unter dem Einfluß v. Luminal.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 235, 281/1958

- 12 Rümke, Ch. und Bout, J.
Die Beeinflussung der Hexobarbitalnarkose
durch vorher verabfolgte Pharmaka.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm. 24o, 218/196o

- 3 Thies, P.M. und Funke, S.
Über die Wirkstoffe des Baldrians.
Tetrahedron Letters 1. u. 2. Mitteilung
1966

Herrn Prof. Dr. W. Schmid danke ich für die Überlassung
des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der
Bearbeitung.

Lebenslauf.

Ich wurde am 8. August 1941 als Tochter des ehemaligen Hauptmannes der deutschen Wehrmacht Paul Laepple und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hanß, wohnhaft in Steinbach a. Dbg., geboren. Mein Vater fiel im Juli 1944 in Rußland.

Ich besuchte vom Herbst 1947 bis Ostern 1951 die Volksschule in Steinbach a. Dbg. und anschließend das Neusprachliche Gymnasium für Mädchen in Kaiserslautern, wo ich am 27. Februar 1960 das Abitur bestand.

Im Mai 1960 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und begann das Studium der Zahnheilkunde. Nach 2 Semestern setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg fort und bestand am 1. März 1963 die zahnärztliche Vorprüfung. Am 2. Februar 1966 bestand ich das Staatsexamen und erhielt am 28. März 1966 die Bestattungsurkunde.

Die darauffolgende Zeit verwendete ich zum Anfertigen der vorliegenden Arbeit.

Seit 1964 bin ich mit einem Zahnarzt verheiratet und habe zwei Kinder.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Heidelberg: Altmann, Duspiva, Haxel, Moepke, Ritter, Schwindling, Wittig.

in Marburg: Braun-Falco, Dölle, Gedick, Hamm, Hennis, Hering, Heuser, Janke, Korb, Kottmeyer, Lang, Löhr, Mahr, Marx, Maurath, Nissing, Pantke, Petry, Rosemann, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Siess.

